

Harnblasenkarzinom

Verantwortlich: Prof. Dr. C. Jilg
Freigabe: interdisziplinärer Qualitätszirkel
Stand: 08/2024, gültig bis 08/2025
Version 3.0



S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Bei der Konsultationsfassung handelt es sich NICHT um die endgültige von den beteiligten Personen und Organisationen autorisierte Fassung der Leitlinie. Die Konsultation dient allein der Kommentierung durch die (Fach)Öffentlichkeit. Eine Verbreitung der Inhalte der Konsultationsfassung durch Dritte z.B. im Rahmen von Fortbildungs- oder Marketingmaßnahmen ist ausdrücklich NICHT gestattet.

Version 3.0 – Juli 2024
AWMF-Registernummer: 032-0380L

Leitlinie (Konsultationsfassung)

EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS)

P. Gontero (Chair), A. Birtle, E. Compérat,
J.L. Dominguez Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan,
A. Masson-Lecomte, A.H. Mostafid,
B.W.G. van Rhijn, T. Seisen,
S.F. Shariat, E.N. Xylinas
Patient Advocates: R. Wood
Guidelines Associates: O. Capoun, B. Pradere,
B.P. Rai, F. Soria, V. Soukup
Guidelines Office: E.J. Smith, H. Ali

© European Association of Urology 2024

EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer

J.A. Witjes (Chair), H.M. Bruins, A. Carrión, R. Cathomas,
E.M. Compérat, J.A. Efstathiou, R. Fietkau, G. Gakis,
A.G. van der Heijden (Vice-chair), A. Lorch, P. Mariappan,
R.P. Meijer, M.I. Milowsky, Y. Neuzillet, V. Panebianco,
M. Rink (Vice-chair), M. Rouanne, G.N. Thalmann
Patient Advocates: J. Redlef, S. Sæbjørnsen
Guidelines Associates: M. Kailavasan, A. Martini,
L.S. Mertens,
Guidelines Office: E.J. Smith, H. Ali

© European Association of Urology 2024

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Blasenkarzinom/2024-07-31_Harnblasenkarzinom_Konsultationsfassung.pdf

<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2024.pdf>

<https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>

Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

- Starke Empfehlung (soll) A
- Empfehlung (sollte) B
- Empfehlungsgrad (kann) O

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50–75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

- Statement (starker Konsens)
- Statement

Früherkennung und Screening

Es kann kein diagnostischer Marker zum Screening auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms oder zur systematischen Früherkennung des Harnblasenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung oder in Risikopopulationen empfohlen werden.

Bei Hochrisikokollektiven (Raucher, berufsbedingte Risikogruppen) kann durch Urinuntersuchungen auf Mikrohämaturie ein Harnblasenkarzinom früher erkannt werden, als bei bereits symptomatischen Patienten.

Die Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien soll nicht erfolgen.

Eine wiederholt gesicherte asymptomatische Mikrohämaturie sollte eine urologische Evaluation nach sich ziehen.

Pathologie - TNM-Klassifikation 2016 – Urothelkarzinom der Harnblase

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden
T0	Kein Nachweis von Primärtumor
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ: „Flache Neoplasie“
T1	Tumor dringt in subepitheliales Bindegewebe ein
T2	Tumor dringt in Muskularis propria ein
T2a	Tumor dringt in oberflächliche Muskularis propria ein (innere Hälfte)
T2b	Tumor dringt tief in Muskularis propria ein (äussere Hälfte)
T3	Tumor dringt in perivesikales Gewebe ein:
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch (Extravesikale Masse)
T4	Tumor dringt in eines der folgenden ein: Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus, Vagina, Beckenwand
T4a	Tumor dringt ein in Prostatastroma, Samenbläschen, Uterus oder Vagina
T4b	Tumor dringt ein in Beckenwand oder Abdominalwand
N	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bewertet werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N2	Metastase in mehreren Lymphknoten des wirklichen Beckenbereiches (ein hypogastrischer, obturatorischer oder präsakraler Lymphknoten oder ein Lymphknoten aus dem Bereich der Arteria iliaca externa)
N3	Metastasen der Lymphknoten an der Arteria iliaca communis
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Einsatz der Immunhistochemie zum Beleg einer urothelialen Differenzierung in unklaren Fällen (Metastasen bzw. untypische Morphologie eines fraglichen Urothelkarzinoms)

Um eine Diagnosestellung bei untypischer Primärtumordifferenzierung zu ermöglichen, **kann** eine immunhistochemische Untersuchung durch eine Auswahl aus folgenden Markern erfolgen: GATA3, p63, CK7, CK20, CK5/6, S100P, Uroplakin III, Synaptophysin, Chromogranin, CDX2, PSA.

Um eine urotheliale Differenzierung bei Metastasen nachzuweisen, **kann** eine immunhistochemische Untersuchung durch eine Auswahl aus folgenden Markern erfolgen: GATA3, p63, p40, CK20, CK5/6, S100P, Uroplakin III

Abgrenzung reaktiver Atypie vom Carcinoma in situ urothelialer Schleimhaut

Um eine reaktive Atypie des Urothels von neoplastischen Veränderungen (z. B. Dysplasie oder Carcinoma in situ) abzugrenzen, **kann** eine immunhistochemische Untersuchung mit CK20, Ki-67, p53, CK5/6 und CD44 erfolgen. Mindestens 3 Marker sollten parallel eingesetzt werden.

Nachweis invasiver Einzelzellen

Für den Nachweis invasiver Einzelzellen **soll** in Zweifelsfällen (kleine Biopsie, Artefakte) eine Immunhistochemie mit einem Panzytokeratin-Antikörper durchgeführt werden.

Nachweis einer Angioinvasion

Für die Sicherung einer Angioinvasion bzw. zur Abgrenzung von Artefakten **kann** eine Immunhistochemie zur Darstellung von Endothelien mit CD34 oder CD31 und D2-40 durchgeführt werden.

Differenzierung von Muskulatur im Biopsat

Eine Zuordnung von im Biopsat erfassten Muskelfasern (M. propria- vs. M. mucosae-Anteile) **kann** durch eine vergleichende Immunhistochemie von Smoothelin und glattmuskulärem Aktin erleichtert werden.

Molekulare Prognosemarker des Urothelkarzinoms

Molekulare Tests **sollen** für die Therapieplanung des Urothelkarzinoms ausserhalb von Studien **nicht** erfolgen.

Nur in Zweifelsfällen **kann** beim nicht-muskelinvasiven Urothelkarzinom zur Unterscheidung von low- und high-Grade eine Immunhistochemie mit CK 20, Ki67 und p53 erfolgen.

Histomorphologie des Zystektomiepräparates

Eine histomorphologische Befundung des Zystektomiepräparates **soll** im Anschluß an eine Probenentnahme makroskopisch auffälliger Areale und mit adäquaten klinischen Angaben zum Präparat erfolgen. Die Definition von Tumortyp, Tumorgrading und Tumorstaging soll nach WHO- und UICC-Klassifikation formuliert werden.

Multiple Tumoren des Zystektomiepräparates **sollen** getrennt befundet werden.

In Mischtumoren **sollte** der Prozentsatz der jeweiligen histologischen Subtypen genannt werden.

Bei invasiven Tumoren **soll** zusätzlich das dreistufige Gradingssystem (G1-3 entsprechend der WHO-Klassifikation von 1973) angegeben werden.

Der Wachstumstyp des invasiven Karzinoms (plump oder netzig infiltrativ) **sollte** ergänzt werden.

Standardaufarbeitung von Lymphknoten in der Histologie

Alle Lymphknoten, die makroskopisch identifiziert werden können, **sollen** für die Histologie mindestens halbiert in einer Kapsel vorliegen, wenn es die Größe des Lymphknotens erlaubt.

Im Befund **sollen** die Lokalisation (klinische Angabe), die Zahl der insgesamt histologisch nachgewiesenen Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten, die maximale Metastasengröße und Kapselüberschreitendes Wachstum genannt werden.

Urinzytologie und diagnostische Marker

Urindiagnostik

Urinzytologie **soll** aus frischem Urin oder Morgenurin angefertigt werden.

Bei der Abklärung einer Mikrohämaturie **sollte** die Mikroskopie des Urinsediments zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie durchgeführt werden.

Eine negative Urinzytologie schließt ein high grade Urothelkarzinom/CIS mit hoher Sicherheit aus.

Urinmarker **sollen** zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms **nicht** angewendet werden.



Diagnostik und Stadieneinteilung

Zu den klinischen Zeichen und Befunden, die den Verdacht auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinom begründen, gehören:

- Mikrohämaturie
- schmerzlose Makrohämaturie
- positive Urinzytologie
- unspezifische Reizsymptome wie Pollakisurie, Drangsymptomatik oder Dysurie
- Zufallsbefund einer Blasenwandverdickung bzw. Raumforderung der Harnblase im Rahmen eines CT/MRT des Abdomen/Becken

Bei klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom **soll** eine Urinzytologie erfolgen. Die Urinzytologie soll aus frischem Urin angefertigt werden.

Bei der Abklärung einer Mikrohämaturie **sollte** die Mikroskopie des Urinsediments zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie durchgeführt werden.

Die Urinzytologie hat eine hohe Sensitivität in high-grade Urothelkarzinomen inkl. CIS.

Urinmarker **sollen** zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht angewendet werden.



Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms

Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom **sollte** zum Ausschluss eines Harnstaus primär eine Sonographie erfolgen.

Zur primären Diagnostik des Blasenkarzinoms **kann** ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden.

Die Auswertung eines multiparametrischen MRT des Beckens **sollte** entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen.

Bei Patienten mit Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom **soll** als Standard in der Primärdiagnostik eine Weißlicht-Zystoskopie durchgeführt werden. Falls durch eine bildgebende Diagnostik (Sono, CT, MRT) bereits ein Verdacht (Blasenwandverdickung und/oder intravesikale Raumforderung unklarer Genese) und damit die Indikation zur Durchführung einer Zystoskopie mit Möglichkeit der sofortigen transurethralen Resektion bzw. Histologiegewinnung (bei ausgedehntem Befund) besteht, kann auf eine vorhergehende Weißlicht- Zystoskopie verzichtet werden.

Die Weißlicht-Zystoskopie in der Primärdiagnostik **sollte** bei Männern mit einem flexiblen durchgeführt werden. Bei Frauen kann sie mit einem flexiblen oder einem rigiden Zystoskop durchgeführt werden.



Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms

Eine Fluoreszenz-basierte Zystoskopie **kann** in der Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms eingesetzt werden.

Bei zystoskopischem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom **soll** eine histologische Sicherung erfolgen (siehe Kapitel 6).

Bei nicht-nephrogener Mikro- oder Makrohämaturie oder einer positiven Urinzytologie **soll** nach zytoskopischem Ausschluss eines Blasentumors eine Abklärung des oberen Harntraktes erfolgen.



Bildgebende Diagnostik beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Vor der tiefen Resektion eines Harnblasentumors **kann** ein multiparametrisches MRT des Beckens durchgeführt werden. Die Auswertung sollte entsprechend der VI-RADS-Kriterien erfolgen und eine Staging-Aussage enthalten.

Beim Erstbefund eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms **soll** routinemäßig eine Sonographie des oberen Harntrakts erfolgen. Bei einer Tumorlokalisierung im Bereich des Trigonums und/oder bei multiplen Tumoren und/oder bei high-grade Tumoren sollte eine Schnittbildgebung des oberen Harntrakts erfolgen.

Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes bei Vorliegen eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (Primärbefund oder Rezidiv) indiziert ist, dann **sollte** eine CT-Urographie durchgeführt werden.

Alternativ zur CT-Urographie **können** ein MR-Urogramm, ein MRT oder ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.

Für die Detektion von Zweittumoren des oberen Harntrakts bei Erstdiagnose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom **soll** keine nuklearmedizinische Diagnostik (PET oder PET/CT) durchgeführt werden



Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom **soll** zum Ausschluss von Metastasen eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel des Abdomens und des Beckens mit CT-Urographie sowie des Thorax durchgeführt werden. Statt CT kann ein MRT des Abdomens und des Beckens mit MR-Urographie erfolgen. Die Auswertung des MRT sollte nach VI-RADS-Kriterien erfolgen.

Ein kraniales CT oder eine Knochenszintigraphie **sollen** nur bei klinischer Symptomatik und/oder auffälligen diagnostischen Befunden erfolgen.

Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

5.2.2.1 Magnetic resonance imaging for local staging of MIBC

Differentiation between NMIBC and MIBC is crucial for BC treatment. Magnetic resonance imaging has superior soft tissue contrast resolution compared with CT and can evaluate post-biopsy reaction as enhancement of the tumour occurs earlier than that of the normal bladder wall due to neovascularisation [115, 116].

The accuracy of MRI for primary tumour staging ranges from 73% to 96% (mean 85%). Huang *et al.*, in a systematic review, showed a pooled sensitivity and specificity of 90% and 88%, respectively, with results increasing to 92% and 96% when a 3T scan was used, with diffusion-weighted (DW) MRI as part of the acquisition protocol [117].

A systematic review evaluating 20 studies (n = 1,724), showed a pooled sensitivity and specificity of MRI for differentiating between stages $\leq T1$ and $\geq T2$ of 0.92 (95% CI: 0.88–0.95) and 0.88 (95% CI: 0.78–0.94), respectively [118]. More recently, multiparametric (mp) MRI using the VI-RADS scoring system has been introduced to differentiate between T1 vs. T2 bladder tumours with a high diagnostic accuracy [119]. The VI-RADS offers a standardised approach to both acquisition and reporting of mpMRI for BC; however, the best practice of using mpMRI in this setting and the exact cut-off levels for VI-RADS scoring still need to be determined [116]. To date, the VI-RADS score has been validated by several research groups, showing good diagnostic performance in detecting MIBC [120, 121]. Also, a high diagnostic performance for the detection of muscle invasion of urothelial carcinoma subtypes was found [122].

VI-RADS assessment scoring proved to be an independent predictor of muscle-invasiveness, which might facilitate a shift toward a more aggressive approach to selection of patients at high risk of MIBC, according to a novel proposed predictive pathway [123]. A meta-analysis found that the pooled sensitivity and specificity of mpMRI with VI-RADS acquisition and scoring for predicting MIBC were 83% and 90%, respectively [124]. The diagnostic performance of using VI-RADS scoring is similar to the diagnostic performance of a conventional bladder MRI in determining MIBC based on a previous meta-analysis of 24 studies [124]. The analysis found substantial inter-reader agreement, with kappa (κ) values ranging from 0.81 to 0.92 [124]. A systematic review and meta-analysis (n = 1,016) showed a pooled weighted mean κ estimate of 0.83 (95% CI: 0.78–0.88) [125]. The potential role of mpMRI as first-line test for local staging of BC rather than TURB has been demonstrated in a recent clinical trial [126]. A modified Delphi methodology was recently developed by a panel of highly experienced, internationally recognised radiologists, urologists, oncologists, radiation oncologists and a representative from a patient advocacy group, to provide consensus-based recommendations for urinary bladder MRI to help formulate international guidelines, particularly for pre-operative cancer staging and the assessment of the response to systemic therapy. Among several statements that reached agreement, experts recommend acquiring and interpreting MR images according to VI-RADS recommendations and always perform MRI before TURBT, if available [127].

Considering the link established between the use of gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with impaired renal function, contrast medium should be managed according to the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines [128]. Interest is growing in the role of non-contrast MRI for the assessment of MIBC using VI-RADS with studies demonstrating how non-contrast-enhanced VI-RADS scoring achieved similar predictive accuracy for diagnosis of MIBC to that of conventional VI-RADS; however, further additional evidence is needed to provide any recommendation on the use of non-contrast MRI for bladder cancer staging [129].

Bildgebende Diagnostik beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

5.2.6 *Summary of evidence and guidelines for staging in muscle-invasive bladder cancer*

Summary of evidence	LE
Imaging as part of staging in muscle-invasive bladder cancer (MIBC) provides information about prognosis and assists in selection of the most appropriate treatment.	2b
The diagnosis of upper tract UC depends on CT urography and, if needed, ureteroscopy.	2b
In local staging, MRI is superior to CT in terms of differentiating T1 from T2 disease.	2b
MRI is accurate for the assessment of tumour response to systemic therapy	3
Bone scintigraphy has limited value in the staging of invasive BC.	3
FDG-PET/CT can provide additional information to guide treatment.	2b

Recommendations	Strength rating
Always perform MRI before TURBT, if available.	Weak
In patients with confirmed muscle-invasive bladder cancer, use computed tomography (CT) of the chest, abdomen and pelvis for staging, including some form of CT urography with designated phases for optimal urothelial evaluation.	Strong
Use CT urography, unless it is contraindicated for reasons related to contrast administration or radiation dose; in that case use magnetic resonance imaging.	Strong
Offer MRI to assess the response to systemic therapy, which aids in the selection of patients for radical treatment, surveillance, and bladder-sparing surgery.	Weak

Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Technik der transurethralen Blasentumorresektion

Wenn technisch möglich, **sollte** eine Resektion kleiner Blasentumoren in toto durchgeführt werden.

Wenn eine fraktionierte Resektion von Blasentumoren durchgeführt wird, **sollte** diese Detrusormuskulatur einschließen.

Im Rahmen einer TUR **kann** eine separate Asservierung von Resektionsrand und Resektionsgrund (Detrusor) erfolgen.

Die transurethrale Blasentumorresektion **kann** mit einer monopolaren oder bipolaren Schlinge durchgeführt werden.

Im Rahmen einer transurethralen Blasenresektion **sollen** folgende Befunde dokumentiert werden: geschätzte Größe des Tumors (in cm), Lokalisation und Anzahl der Tumoren.

Den Pathologen **soll** das Erscheinungsbild des Tumors sowie das Vorhandensein weiterer Schleimhautauffälligkeiten und Informationen zu vorangegangenen Therapien mitgeteilt werden.

Bei einer transurethralen Resektion von Primärtumoren unter Weißlichtbedingungen und im Vorfeld entnommener negativer Urinzytologie **sollte** eine Durchführung unselektiver Resektionsbiopsien aus zystoskopisch unauffällig erscheinender Blasenmukosa (sog. „Blasenmapping“) **nicht** vorgenommen werden.

Einfluß der fluoreszenzassistierten Diagnostik und des narrow-band imaging bei der transurethralen Resektion des Blasen Tumors

Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat hat eine um ca. 20% höhere Tumor-Detektionsrate im Vergleich zur konventionellen Weißlicht-TUR-B.

Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat detektiert ca. 40% mehr Carcinomata in situ als die Weißlicht-TUR-B.

Die Daten zum Einfluss der fluoreszenzassistierten TURB in Bezug auf die Verminderung der Rezidivrate und des rezidivfreien Überlebens sind nicht einheitlich.

Ein Einfluss der fluoreszenz-assistierten TURB in Bezug auf die Progressionsrate, das progressionsfreie Überleben, das tumorspezifische Überleben und das Gesamtüberleben konnte nicht gezeigt werden.

Die fluoreszenzassistierte TUR-B mit Hexylaminolaevulinat **sollte** bei Patienten mit

- multifokalen Tumoren
 - und/oder high-grade Tumoren in der Vorgeschichte
 - und/oder Verdacht auf Carcinoma in situ (z. B. positive Urinzytologie)
- ergänzend durchgeführt werden.

Die TUR-Nachresektion beim nicht-muskelinvasiven Blasentumor

Bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom und mittlerer oder hoher Risikokonstellation verbessert die Nachresektion die diagnostische Genauigkeit in Bezug auf Ausdehnung und Tumorcharakterisierung

Bei Patienten mit einer niedrigen Risikokonstellation ist nicht erwiesen, dass die Nachresektion die diagnostische Genauigkeit verbessert.

Ist keine Zystektomie geplant, **soll** eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden:

- bei Tumoren, bei denen die primäre TUR inkomplett war
- wenn in der initialen TUR kein Muskel im histopathologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa Low Grade
- bei pT1-Tumoren
- bei allen high-grade Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primärem Carcinoma in situ (pTis)

Eine Nachresektion **sollte** innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Resektion durchgeführt werden.

Die Nachresektion **soll** das Areal der ersten Resektion sowie alle makroskopisch suspekten Areale umfassen.

Postoperative Chemotherapie-Frühinstillation nach TUR-Blasenresektion

Die Chemotherapie-Frühinstillation **kann** bei Patienten mit klinisch nicht-muskelinvasivem Blasen-tumor durchgeführt werden, sofern weder eine ausgeprägte Blutung noch eine Blasenperforation vorliegt.

Patienten mit einem primären, unifokalen bzw. low risk Urothelkarzinom der Harnblase profitieren am meisten von einer Frühinstillation.

Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTaG1 ≥3cm - Multifokal pTaG1 - Solitär pTaG2 (low grade) ≥3cm - Multifokal pTaG2 (low grade) - pTa G2 (high grade) - Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) - Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert
High-risk NMIBC	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle T1 Tumore - Alle G3 (high grade) Tumore - Jedes Cis - Multiple rezidivierende und grosse Tumore (> 3 cm) Ta G1/G2 (wenn die genannten Voraussetzungen gleichzeitig vorliegen) - Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante

Einsatz der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung

Einfluß der adjuvanten intravesikalen Instillationsbehandlung beim **low-risk** Tumor nach EORTC

Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im low-risk Stadium **soll** nach TUR und Frühinstillation keine weitere adjuvante Chemotherapie-Instillation vorgenommen werden.

Einsatz der adjuvanten Instillationstherapie bei **intermediate-risk** Tumoren nach EORTC

Bei Patienten mit einem erstdiagnostizierten Urothelkarzinom der Harnblase im intermediate-risk Stadium **sollte** nach ausführlicher Beratung entweder eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillations-Therapie mit Bacille-Calmette-Guerin (BCG) durchgeführt werden

Rezidiv-Urothelkarzinome der Harnblase im intermediate-risk Stadium nach EORTC, die nach vorheriger oder unter Chemotherapie-Instillation auftreten, **sollten** mit einer BCG-Instillationstherapie für mindestens ein Jahr behandelt werden (6-wöchentliche Induktion gefolgt von 3-wöchentlichen Gaben nach 3, 6 und 12 Monaten).

Wenn aufgrund des individuellen Risikos statt einer BCG-Therapie eine Chemotherapie gewählt wird, **kann** eine Erhaltungstherapie mit Chemotherapie-Instillation das Rezidivrisiko senken.

Der Einfluss auf andere wesentliche Endpunkte (Nebenwirkungsrate, Lebensqualität) sowie die optimale Dauer der Erhaltungstherapie sind nicht ausreichend untersucht.

Einsatz der adjuvanten BCG-Instillation bei **high-risk** Tumoren nach EORTC

Ist bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase im high-risk Stadium keine Früh-Zystektomie indiziert, **soll** eine BCG-Instillationstherapie vorgenommen werden. Bei kompletter Remission nach der Induktionsphase **soll** zusätzlich eine Erhaltungstherapie für die Dauer von mindestens 1 bis höchstens 3 Jahren erfolgen.

Das Ansprechen einer BCG-Induktions- und Erhaltungstherapie bei Patienten mit high-risk Urothelkarzinomen der Harnblase **sollte** über eine histologische Sicherung mittels transurethraler Resektion und Urinzytologie kontrolliert werden.

Einfluss der verschiedenen adjuvanten BCG-Instillations-Schemata auf die Rezidiv- und Progressionsrate

Eine BCG-Therapie **sollte** nach folgendem Schema verabreicht werden:

- Induktionszyklus mit 6 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen
- Erhaltungstherapie mit jeweils 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen 3, 6 und 12 Monate nach Beginn des Induktionszyklus
- Bei high-risk Tumoren weitere 3 BCG-Instillationen in wöchentlichen Abständen jeweils 18, 24, 30 und 36 Monate nach Beginn des Induktionszyklus nach Abwägung von Nutzen und Risiken bzw. Nebenwirkungen

Eine BCG-Therapie (Induktions- und Erhaltungstherapie) reduziert bei intermediate und high-risk Tumoren die Rezidivrate signifikant gegenüber einer Chemotherapieinstillation. Ein Einfluss auf die Progressionsrate ist nicht gesichert.

Maßnahmen zur Reduktion der Nebenwirkungen und Steigerung des Therapieeffekts einer BCG-Instillationstherapie

Der Einfluss von Maßnahmen zur Reduktion von Nebenwirkungen bei einer BCG-Instillationstherapie (z.B. Dosismodifikationen, begleitende Antibiotikagabe) auf die Rezidiv- und Progressionsrate ist unzureichend untersucht.

Eine BCG-Therapie **soll** in voller Dosis und ohne begleitende prophylaktische Antibiotikagabe erfolgen.

Ein Unterschied zwischen den verfügbaren BCG-Stämmen in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate ist derzeit nicht belegt.

Table 7.2: Categories of high-grade recurrence during or after BCG

Whenever a MIBC is detected during follow-up.
BCG-refractory tumour
<ol style="list-style-type: none"> 1. If T1 HG/G3 tumour is present at 3 months [236, 395, 400]. 2. If Ta HG/G3 tumour is present after 3 months and/or at 6 months, after either re-induction or first course of maintenance [368]. 3. If CIS (without concomitant papillary tumour) is present at 3 months and persists at 6 months after either re-induction or first course of maintenance. If patients with CIS present at 3 months, an additional BCG course can achieve a complete response in > 50% of cases [65, 364, 368]. 4. If HG tumour appears during BCG maintenance therapy*.
BCG-relapsing tumour
Recurrence of HG/G3) tumour after completion of BCG maintenance, despite an initial response [401].
BCG-unresponsive tumour
BCG-unresponsive tumours include all BCG refractory tumours and those who develop T1/Ta HG recurrence within 6 months of completion of adequate BCG exposure** or develop CIS within 12 months of completion of adequate BCG exposure [396].
BCG-exposed tumour [398, 399]
<ol style="list-style-type: none"> 1. If Ta HG/G3 or CIS is present at three months evaluation after induction BCG only 2. delayed relapse after adequate or inadequate BCG
BCG intolerance
Severe side effects that prevent further BCG instillation before completing treatment [337].

* Patients with LG recurrence during or after BCG treatment are not considered to be a BCG failure.

** Adequate BCG is defined as the completion of at least 5 of 6 doses of an initial induction course plus at least 2 out of 6 doses of a second induction course or 2 out of 3 doses of maintenance therapy.

Table 7.3: Treatment options for the various categories of BCG failure

Category	Treatment options
BCG-unresponsive	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radical cystectomy (RC). 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies. 3. Bladder-preserving strategies in patients unsuitable or refusing RC.
Late BCG relapsing: TaT1 HG recurrence > 6 months or CIS > 12 months of last BCG exposure	<ol style="list-style-type: none"> 1. Radical cystectomy or repeat BCG course according to a patient's individual situation. 2. Bladder-preserving strategies. 3. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies.
LG recurrence after BCG for primary intermediate-risk tumour	<ol style="list-style-type: none"> 1. Repeat BCG or intravesical chemotherapy. 2. Enrolment in clinical trials assessing new treatment strategies.

Diagnostik und Therapie beim isolierten Carcinoma in situ der Harnblase

Bei positiver Harnzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase **sollte** eine Abklärung des oberen Harntrakts erfolgen.

Bei positiver Harnzytologie ohne Nachweis eines Carcinoma in situ der Harnblase **kann** zusätzlich zu der Weißlicht-Diagnostik eine photodynamische Diagnostik in TUR-Bereitschaft durchgeführt werden.

Bei alleinigem Carcinoma in situ **soll** eine BCG-Therapie nach dem Induktions- und Erhaltungsschema erfolgen.

Alternativ zur BCG-Therapie **kann** beim alleinigen Carcinoma in situ nach umfassender Aufklärung über die Vor- und Nachteile eine radikale Zystektomie durchgeführt werden.

Gemcitabin als adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme sowie alternative Verfahren

Gemcitabin **soll nicht** bei Patienten mit erstdiagnostizierten high-risk nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom als primäre adjuvante intravesikale Instillationsmaßnahme eingesetzt werden.

Bei Patienten mit BCG-vorbehandeltem, rezidivierendem Urothelkarzinom der Harnblase, die nicht einer radikalen Zystektomie zugeführt werden **können** oder diese ablehnen, kann Gemcitabin als intravesikale adjuvante Zweitlinienbehandlung im Rahmen eines „Off-label use“ anstatt einer alleinigen Mitomycin-C-Behandlung oder einer BCG-Reexposition appliziert werden.

Die adjuvante intravesikale Mitomycin-C-Behandlung unter mikrowelleninduzierten Hyperthermie Bedingungen ist ein **experimentelles** Verfahren und **soll** nur im Rahmen von prospektiven Studien angewendet werden.

Bei Patienten mit T1 Urothelkarzinom der Harnblase, die für eine adjuvante intravesikale BCG-Behandlung vorgesehen sind, **kann** alternativ eine sequentielle Behandlung mittels BCG und elektromotiv gestützte Mitomycin-C Applikation erwogen werden.

Die elektromotiv gestützte intravesikale Applikation von Mitomycin C bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom **soll** nur im Rahmen von prospektiven Studien durchgeführt werden.

Alternativtherapien bei Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom

Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollen** die Patienten ausgiebig über die verschiedenen Therapieoptionen und mögliche Konsequenzen informiert werden.

Bei einem Hochrisiko nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom ist die Zystektomie eine Therapieoption.

Bei einem Frührezidiv oder einer Tumorpersistenz mit Hochrisikokonstellation eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms nach Bacillus Calmette-Guerin Induktionstherapie **soll** eine Zystektomie durchgeführt werden

Ein **Hochrisiko-NMIBC** mit einer entsprechenden Indikation zur Erwägung einer Frühzystektomie besteht bei

- multifokalen und/oder > 3 cm messenden pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR-Präparat
- pT1 high grade/G3 NMIBC im TUR- Präparat mit begleitendem CIS
- dem Befund eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat nach BCG- Induktionstherapie in der Dreimonats-Kontrolle, dem sog. „Frührezidiv“, welches einem Versagen der BCG-Therapie entspricht.
- dem Rezidiv eines pT1 high grade /G3 NMIBC im TUR-Präparat unter laufender BCG-Erhaltungstherapie oder nach abgeschlossener BCG-Therapie.

Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

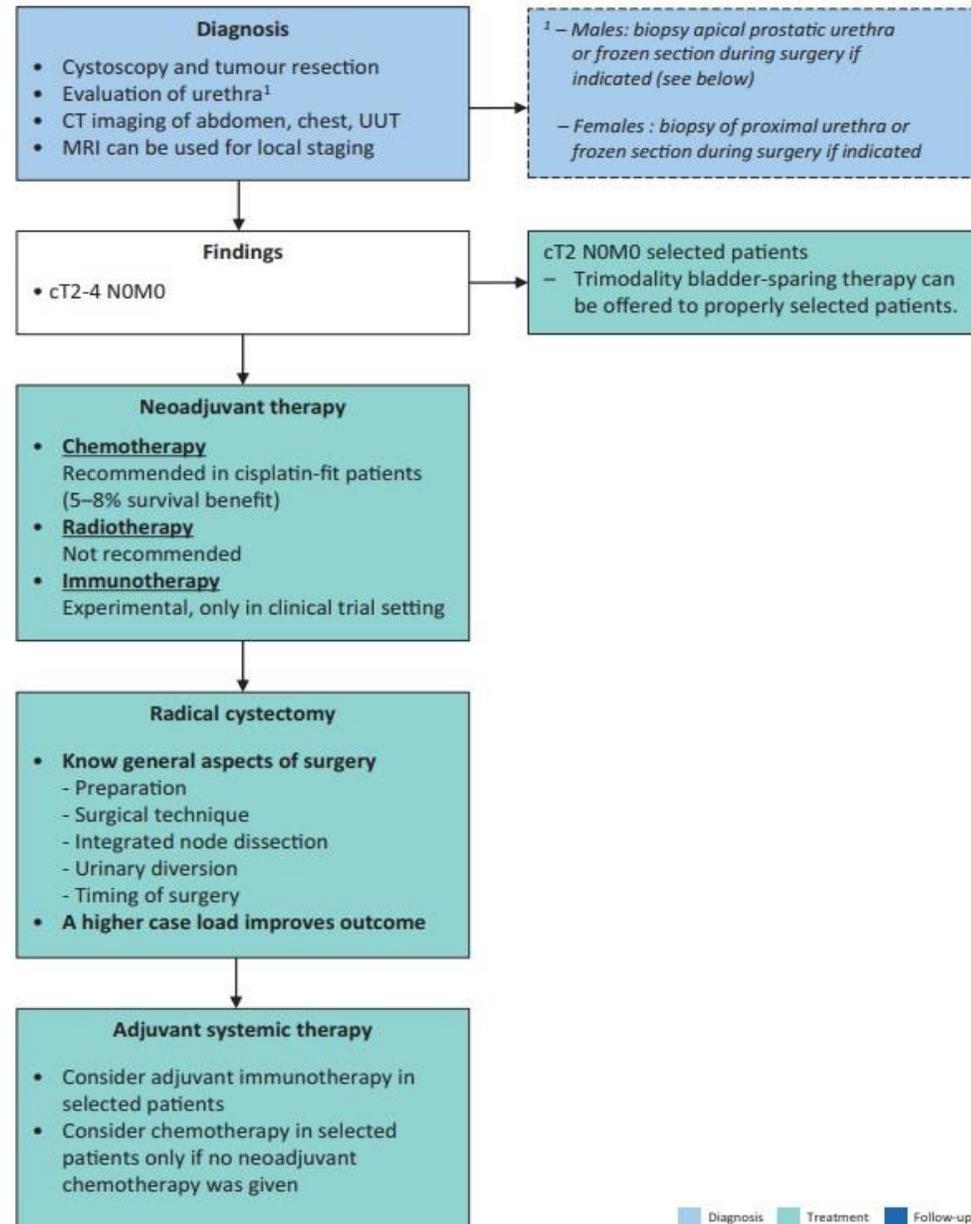
Einflussfaktoren der perioperativen Morbidität und Mortalität

Perioperative Komplikationen der radikalen Zystektomie mit Harnableitung **sollten** standardisiert klassifiziert werden. Für die postoperativen Komplikationen eignet sich die Clavien-Klassifikation.

Clavien-Klassifikation postoperativer Komplikationen

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf; keine Intervention (medikamentös, radiologisch, chirurgisch) notwendig
Grad II	Leichte Komplikation; medikamentöse Intervention, Bluttransfusion oder parenterale Ernährung notwendig
Grad III	Komplikationen, die einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedürfen
IIIa	ohne Vollnarkose
IIIb	mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation; intensivmedizinische Therapie notwendig
IVa	Versagen eines Organs
IVb	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Komplikation, die zum Tode führt.

Figure 7.1: Flow chart for the management of T2–T4a N0M0 urothelial bladder cancer



CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; UUT = upper urinary tract.

Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

Bei der radikalen Zystektomie **sollen** in der Regel die gesamte Blase und unmittelbare Nachbarorgane, beim Mann Prostata und Samenblasen, bei der Frau Uterus, Adnexe und Anteile der vorderen Vaginalwand, entfernt werden.

Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$) **soll** eine radikale Zystektomie angeboten werden.

Bei der Frau **kann** in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung und Ausdehnung auf die Entfernung der vorderen Vaginalwand verzichtet werden, bzw. in Abhängigkeit vom Menopausenstatus auf die Entfernung der Adnexe.

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq pT2$) **kann** eine laparoskopische (konventionell oder roboterassistiert) radikale Zystektomie angeboten werden.

Die Schonung autonomer sympathischer und parasympathischer Nervenfasern **kann** zum Erhalt der Sexualität und der Sphinkterfunktion beitragen.



Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Radikale Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

7.3.5.1 Summary of evidence and guidelines for robotic-assisted laparoscopic cystectomy

Summary of evidence	LE
Robot-assisted radical cystectomy (RARC) and open radical cystectomy (ORC) provide similar 90-day complication rates, surgical margin rates, median-term oncological outcomes and quality of life outcome.	1a
Operative time is longer for RARC compared to ORC (1 to 1.5 hours), but with less blood loss and possibly shorter length of hospital stay compared to ORC.	1a
Surgeons experience and institutional volume are considered the key factor for outcome of both RARC and ORC, not the technique.	4

Recommendations	Strength rating
Inform the patient of the advantages and disadvantages of open radical cystectomy (ORC) and robot-assisted radical cystectomy (RARC) to allow selection of the proper procedure.	Strong
Select experienced centres, not specific techniques, both for RARC and ORC.	Strong

Partielle Zystektomie bei Harnblasenkarzinompatienten

Eine partielle Zystektomie **soll** aufgrund **nicht** nachgewiesener Gleichwertigkeit **nicht** als Standardtherapie empfohlen werden.

Nach partieller Zystektomie **soll** eine lebenslange Tumorkontrolle der Harnblase erfolgen.

Das lokal begrenzte **Urachuskarzinom** der Harnblase **sollte** mittels partieller Zystektomie unter en bloc Resektion des Ligamentum umbilicale medianum und pelviner Lymphadenektomie behandelt werden.

Perioperatives Management im Sinne der Fast-track Chirurgie bei Zystektomiepatienten

Auf die präoperative orthograde Darmreinigung **kann** ohne Kompromittierung der perioperativen Morbidität verzichtet werden, sofern Dünndarm für die Harnableitung Verwendung finden soll.

Magensonden **sollten** frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) entfernt werden.

Patienten **sollen** frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden postoperativ) mobilisiert und zu Alltagsaktivitäten motiviert werden.

Auf die routinemäßige postoperative parenterale Ernährung **soll** verzichtet werden.

Kaugummi kauen verkürzt die Zeit bis zum Wiedereinsetzen der Darmtätigkeit.

Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Eine pelvine Lymphadenektomie im Rahmen einer radikalen Zystektomie **kann** das progressionsfreie, das tumorspezifische und das Gesamtüberleben verbessern.

Durch eine extendierte pelvine Lymphadenektomie werden - verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie - signifikant mehr Lymphknoten entfernt sowie eine signifikant höhere Zahl an Lymphknotenmetastasen gefunden.

Eine extendierte pelvine Lymphadenektomie **kann** - verglichen mit einer limitierten pelvinen Lymphadenektomie - das tumorfreie Überleben vermutlich verbessern. Daten aus prospektiven randomisierten Studien stehen aus. Das Ausmaß der extendierten LA ist bislang noch nicht definiert.

Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom **soll** im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen.

Eine suffiziente beidseitige pelvine Lymphadenektomie umfasst die Entnahme und Beurteilung von mind. 10-16 Lymphknoten.

Einfluss der Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Zystektomie auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

7.3.4.2 Therapeutic value of lymphadenectomy

The therapeutic value of LND is a topic of continuous debate. To assess the oncological outcomes of different LND templates, a systematic review including 19 studies was performed [349]. Five studies compared LND vs. no LND and reported better oncological outcomes for the LND group. Seven out of twelve studies comparing (super)extended with limited or standard LND reported a beneficial outcome for (super)extended LND in at least a subset of patients. Two studies did not show a difference in outcome between extended and super-extended LND [349].

The two prospective randomised trials investigating the anatomic extend of the LND are the German LEA trial and the US/Canadien SWOG S1011 trial. In the LEA trial, patients with MIBC (n = 346) or T1G3 disease (n = 55) were included. Patients underwent either a limited LND (n= 203) or extended LND (n = 198). Survival differences between the groups were seen, in favour of extended LND. However, extended LND failed to show a significant advantage (the trial was designed to show an absolute improvement of 15% in 5-year RFS by extended LND) over limited LND for RFS, CSS, and OS. The results of the SWOG S1011 trial comparing standard versus extended LND, presented at the 2023 ASCO meeting, showed in patients with clinically localised bladder cancer after a median six years follow-up no DFS (HR 1.10 [95%CI 0.87-1.42] p=0.4) or OS (HR 1.15 [95%CI 0.89- 1,48] p=0.29) benefit for an extended LND. It does, however, increase the risk of side effects and post-operative mortality.

In conclusion, based on these two RCT's, an extended LND, is not associated with improved survival and increases the risk of morbidity.

Indikation zur Urethrektomie

Urethrektomie bei Frauen

Tumorbefall des Blasenhalses ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.

Tumorbefall der Vaginalvorderwand ist ein unabhängiger Risikofaktor für das gleichzeitige Vorliegen eines Tumorbefalls der Urethra.

Bei der Frau **kann** bei fehlender Infiltration der Vaginalvorderwand und des Blasenhalses ein orthotoper Blasenersatz angeboten werden.

Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung des Harnröhrenabsetzungsrandes der Frau bietet mit einer Sensitivität von 97-100% eine hohe Sicherheit, da eine sehr hohe Korrelation zur endgültigen Histologie besteht.

Ist bei der Frau ein orthotoper Blasenersatz geplant, so **soll** intraoperativ ein Schnellschnitt des Urethraabsetzungsrandes durchgeführt werden.

Bei Tumornachweis im urethralen Absetzungsrand im Rahmen der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik **soll** eine Urethrektomie erfolgen.

Der orthotope Blasenersatz bei der Frau hat keinen negativen Einfluß auf das onkologische Ergebnis.

Bei entsprechender Selektion der Frauen zur Anlage eines orthotopen Blasenersatzes ist das isolierte Harnröhren-Rezidiv mit <2% selten.

Urethrektomie bei Männern

Multifokalität des Tumors, Art der Harnableitung und Beteiligung der prostatistischen Harnröhre sind Risikofaktoren für ein Harnröhrenrezidiv, wobei die Stromainvasion der Prostata den größten Risikofaktor darstellt.

Das Risiko eines Harnröhrenrezidivs ist in der defunktionalisierten Harnröhre bei kutaner Harnableitung höher als bei orthotopem Blasenersatz.

Carcinoma in situ in der Harnblase ist keine Indikation zur Urethrektomie.

Im Rahmen der radikalen Zystektomie des Mannes **soll** ein Schnellschnitt des urethralen Absetzungsrandes durchgeführt werden.

Auf eine Urethrektomie im Rahmen der Zystektomie **kann** verzichtet werden, wenn die Urethra im Absetzungsbereich nicht direkt vom Tumor befallen ist.

Urethrales Rezidiv

Beim Karzinomrezidiv in der Urethra **soll** in kurativer Intention eine sekundäre Urethrektomie erfolgen.

Bei Nachweis von Carcinoma in situ in der Harnröhre **sollte** eine Urethrektomie durchgeführt werden. Alternativ kann ein Therapieversuch mit BCG erwogen werden.

Einfluss einer Verzögerung der radikalen Zystektomie nach Erstdiagnose auf die Prognose von Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, **soll** eine radikale Zystektomie **möglichst innerhalb von 3 Monaten** nach Diagnosestellung erfolgen.

Transurethrale Resektion gefolgt von Radiochemotherapie als Alternative zur radikalen Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase

Die multimodale, primär organerhaltende Therapie (TUR gefolgt von Radiochemotherapie, Salvage-Zystektomie bei invasivem Rest- oder Rezidivtumor) stellt eine Alternative zur radikalen Zystektomie mit kurativer Zielsetzung für Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom dar.

Die multimodale, primär organerhaltende Therapie **sollte** Patienten mit lokal begrenzten, muskelinvasivem Urothelkarzinom (cT2-4 cN0/Nx M0) angeboten werden, die sich nicht für eine radikale Zystektomie eignen oder die eine Alternative zur radikalen Operation anstreben. Besonders geeignete Patienten sind solche mit frühen Tumoren (cT2N0) ohne Hydronephrose oder assoziiertem Carcinoma in situ, bei denen die initial transurethrale Resektion zur möglichst kompletten Tumorentfernung führt.

Durchführung der TUR-B vor geplanter Radiotherapie/Radiochemotherapie

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, **soll** eine komplette transurethrale Tumorsektion angestrebt werden. Eine Perforation der Blasenwand soll aber vermieden werden.

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die ein organerhaltendes Vorgehen wünschen, **sollte** eine separate Probenentnahme vom Resektionsgrund erfolgen.

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, bei denen ein organerhaltendes Vorgehen angestrebt wird, **sollte** ein Carcinoma in situ und/oder Multifokalität abgeklärt werden.



Trimodale Therapie

7.5.4.1 Summary of evidence and recommendations for trimodality bladder-preserving treatment

Summary of evidence	LE
Long-term survival rates of TMT bladder-preserving treatment are comparable to those of early cystectomy . The contraindications for TMT or surgery have to be considered.	2
Combined chemotherapy and radiotherapy is more effective than radiotherapy alone in bladder sparing treatment.	1b

Recommendations	Strength rating
Offer surgical intervention or trimodality bladder-preserving treatments (TMT) to appropriate candidates as primary curative therapeutic approaches since they are more effective than radiotherapy alone.	Strong
Advise patients who are candidates for TMT in a mutlidisciplinary setting including urologists, medical oncologists and radiation oncologists concerning the benfits and harms of TMT.	Strong
Offer TMT as an alternative to selected, well-informed and compliant patients, especially for whom radical cystectomy is not an option or not acceptable.	Strong
Advise patients who are candidates for TMT that life-long bladder monitoring is essential.	Strong

Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/ Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention **soll** eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.

Die Radiosensibilisierung im Rahmen der simultanen Radiochemotherapie **sollte** mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder mit einer Kombination von 5-Fluorouracil und Mitomycin C erfolgen.

Durchführung des Re-Stagings nach Radiotherapie/Radiochemotherapie

Die Beurteilung des Ansprechens **sollte** frühestens 6 und spätestens 12 Wochen nach Beendigung der RCT stattfinden.

Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens **soll** eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen.

Eine Urinzytologie **kann** zusätzlich im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens durchgeführt werden.



Etablierte Bestrahlungskonzepte und simultane Chemotherapeutika für die Radiotherapie/ Radiochemotherapie beim muskelinvasiven Urothelkarzinom

7.5.2.1 *Summary of evidence and guideline for external beam radiotherapy*

Summary of evidence	LE
External beam RT alone should only be considered as a therapeutic option when the patient is unfit for cystectomy or chemoradiation.	3
Radiotherapy can also be used to stop bleeding from the tumour when local control cannot be achieved by transurethral manipulation.	1b

Recommendation	Strength rating
Do not offer radiotherapy alone as primary therapy for localised bladder cancer.	Strong

Indikation zur Salvage-Zystektomie beim high-risk T1 Urothelkarzinom oder muskelinvasivem Urothelkarzinom nach erfolgter Radiotherapie/Radiochemotherapie

Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom, die histologisch keine komplette Remission des invasiven Karzinoms nach RCT aufweisen, **soll** eine Salvage-Zystektomie empfohlen werden.

Palliative Zystektomie

Bei mangelnder Symptomkontrolle (Blutungen, Fäkalurie, Harnaufstau, Schmerzen) durch weniger invasive Maßnahmen **kann** eine Zystektomie in palliativer Indikation (palliative Zystektomie) auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem (pT4b) und/oder metastasiertem (M1) Stadium durchgeführt werden.

Lokale Therapie (Operation oder Strahlentherapie) beim Oligometastasierten Stadium

7.2.3 Local therapy (surgery or radiotherapy) in oligometastatic disease

The other disease state for which there may be an emerging role for adding local therapy is oligometastatic bladder cancer. Oligometastatic status is defined as a situation with a limited number of metastatic sites. In a recent consensus, a maximum of three metastatic sites, all either resectable or amenable to stereotactic therapy, was proposed as the definition of oligometastatic bladder cancer [321]. Studies from other tumour types (prostate cancer, colorectal cancer and lung cancer) suggest possible survival benefit when adding local therapy. In bladder cancer, some retrospective studies suggest a potential survival benefit when incorporating local therapy to the bladder (including radiation therapy over chemotherapy alone) in metastatic disease [322, 323], and when employing metastasis-directed therapy. [324-327] A favourable response to systemic treatment was proposed as the criterion for selection of patients for any metastasis-directed therapy [321]. However, the data in oligometastatic disease are limited and further prospective study in bladder cancer patients is needed.

Recommendations	Strength rating
Do not offer pre-operative radiotherapy (RT) for operable muscle-invasive bladder cancer since it will only result in down-staging, but will not improve survival.	Strong
Do not offer pre-operative RT when subsequent radical cystectomy (RC) with urinary diversion is planned.	Strong
Consider offering adjuvant RT in addition to chemotherapy following RC, based on pathologic risk (pT3b-4 or positive nodes or positive margins).	Weak
Inform patients with oligometastatic disease about local therapy treatment options. Patients should be carefully selected for treatment and fully informed of the potential benefits and harms of the different treatment modalities as well as the fact that there is no definitive evidence supporting local therapy in oligometastatic disease.	Weak

Harnableitung

Verschiedene Formen der Harnableitung unter Berücksichtigung von Morbidität, Mortalität und Lebensqualität

Es liegen keine zuverlässigen Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Techniken zur Anlage der Harnableitung nach radikaler Zystektomie vor.

Nach radikaler Zystektomie kommen

- Inkontinente Harnableitungen
 - Formen der Harnleiterhautfistel
 - Ileum- oder Kolon-Conduit
 - Kontinente Harnableitungen
 - Katheterisierbare Pouchformen
 - Orthotoper Harnblasenersatz (Neoblase)
 - Transrektale Harnableitung (Formen der Ureterosigmoideostomie)
- zum Einsatz.

Betroffene **sollen** über alle Formen der Harnableitungen sowie deren Vor- und Nachteile ausführlich aufgeklärt werden.

Eine mögliche Stomaposition **soll** präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.

Perioperative Systemtherapie

Perioperative Systemtherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) **sollen** über die Möglichkeiten, Chancen und Risiken einer neoadjuvanten und / oder adjuvanten Systemtherapie unter Berücksichtigung ihrer individuellen Situation aufgeklärt werden.

Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom ($\geq T2$) soll das Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz vor Therapiebeginn festgelegt werden.

Bei folgenden Patienten soll nach radikaler Zystektomie das weitere postoperative Therapiekonzept multidisziplinär in einer Tumorkonferenz festgelegt werden:

- $\geq pT3a$ und/oder $pN+$ und/oder $R1$ nach alleiniger radikaler Zystektomie
- $\geq ypT2$ und/oder $ypN+$ und/oder $R1$ nach radikaler Zystektomie mit vorangegangener Chemotherapie

Perioperative Systemtherapie

Prädiktive Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer perioperativen Systemtherapie

Eine Bestimmung prädiktiver Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie **sollte** in der klinischen Routine nicht durchgeführt werden.

Neoadjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Patienten mit einem lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (T2-T4a N0 M0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind, **soll** eine neoadjuvante cisplatin-basierte Kombinationstherapie angeboten werden.

Eine neoadjuvante Chemotherapie **soll** 3-4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.

Bei geeigneten Patienten **kann** eine Chemotherapie mit sechs Zyklen ddMVAC durchgeführt werden.

Bei der neoadjuvanten Chemotherapie **soll** alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.

Adjuvante Chemotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (pT3-pT4 und/oder pN1-3, cM0), die für eine cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und keine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, **soll** eine adjuvante Chemotherapie angeboten werden.

Die adjuvante Kombinationschemotherapie (3-4 Zyklen) nach Zystektomie soll cisplatinbasiert sein. Eine adjuvante Chemotherapie **soll** 4 Zyklen einer cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie beinhalten.

Patienten mit einem invasiven Resttumor (\geq ypT2 ypN+), welche eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, **sollen** keine adjuvante Chemotherapie erhalten.

Adjuvante Chemotherapie plus Zystektomie vs. alleinige Zystektomie

Endpunkt (Qualität der Evidenz nach GRADE)	Absoluter Effekt (95% CI)	Relativer Effekt (95% CI)	Anzahl der Patienten (Studien)
Gesamtüberleben: alle Kombinationstherapien (moderat)	419 pro 1000 (332 - 516) vs. 520 pro 1000	HR 0.74 (0.55 bis 0,99)	854 (8 Studien)
Progressionsrisiko: alle Kombinationstherapien (moderat)	422 pro 1000 (318 - 539) vs 581 pro 1000	HR 0.63 (0.44 bis 0.89)	731 (7 Studien)



Neoadjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Der Stellenwert einer neoadjuvanten Immuntherapie (Mono- und Kombinationstherapie) ist beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom aufgrund fehlender Ergebnisse randomisierter Studien unklar.

Adjuvante Immuntherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom **soll** nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen und

- wenn bei Patienten mit neoadjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie ein residueller Tumor mit dem Tumorstadium ypT2-pT4 und/oder ypN1-3 cM0 vorliegt

Oder

- wenn bei Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie ein residueller Tumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und diese Patienten nicht für eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie geeignet sind.

Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom **sollte** nach radikaler Zystektomie eine adjuvante Therapie mit Nivolumab angeboten werden, wenn die Tumorzellen eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (TPS) aufweisen, ohne neoadjuvante Chemotherapie ein residueller Blasentumor mit dem Tumorstadium pT3-pT4 und/oder pN1-3 cM0 vorliegt und trotz Eignung eine Cisplatin-basierte adjuvante Therapie abgelehnt wird



Perioperative Radiotherapie beim lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Der Stellenwert einer perioperativen Radiotherapie bei einem operativ behandelbaren, lokalisierten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht belegt und wird in Studien untersucht.

Erstlinien-Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten Blasenkarzinom

Prädiktive Faktoren zur Wirksamkeit der Erstlinientherapie

Performance Status und viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Knochen) sind unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben nach einer Erstlinienchemotherapie.

ECOG Performance Status, Lebermetastasen, Hämoglobinwert und die Zeit bis zum Tumorprogress nach Erstlinienchemotherapie sind vor Durchführung einer Zweitlinienchemotherapie unabhängige prognostische Faktoren für das Überleben

Medianes Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit von den beiden unabhängigen Prognosefaktoren (Performance Status, viszerale Metastasen) bei verschiedenen Kombinationstherapien. Einteilung in Risikogruppen in Abhängigkeit vom Vorhandensein der Prognosefaktoren

Autor/Jahr	Therapie	N	0 RF	1 RF	2 RF	p
Bajorin 1999 [928]	MVAC	203	33	13,4	9,3	0,0001
Bellmunt 2002 [933]	PCG	56	32,8	17	10,6	0,0005
De Santis 2012 [934]	MCAVI/GC	238	12	9,3	5,5	<0,0001
Von der Maase (2005) [4]	MVAC/GC	405	VM + 18,4 - 10,3	PS Good 16 Poor 8,3		

Legende: RF = Risikofaktor; N = Anzahl; MVAC = Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin; PCG = Paclitaxel, Cisplatin und Gemcitabine; MCAVI = Methotrexat, Carboplatin, Vinblastin, GC = Gemcitabin, Cisplatin, PS = Performance Status, VM = viszerale Metastasen

Es existiert für den klinischen Alltag kein verlässlicher prädiktiver Biomarker zur Vorhersage eines Therapieerfolgs einer Chemo- bzw. Immuntherapie beim metastasierten Urothelkarzinom in der Erst- oder Zweitlinie.

Erstlinientherapie für Cisplatin-geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom der Harnblase **soll** eine cisplatinhaltige Chemotherapie angeboten werden, wenn der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten dies zulassen.

Ähnliche Wirksamkeit ergibt sich für Gemcitabin/Cisplatin, MVAC und HD-MVAC. Die Toxizität von HD-MVAC ist dabei geringer als unter konventionellem MVAC, aber höher als unter Gemcitabin/Cisplatin.

Eine Dosisintensivierung und Intervallverkürzung von Gemcitabin/Cisplatin bringt **keinen** Zugewinn an Effektivität.

Die Erweiterung des Gemcitabin/Cisplatin-Schemas um Paclitaxel bringt **keinen** eindeutigen Vorteil bei gering erhöhter Toxizität.

Bei der Erstlinienchemotherapie **soll** ein Restaging alle 2-3 Zyklen (Zyklen à 3-4 Wochen) erfolgen.

Bei Patienten, die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind, stellt Carboplatin **keinen** adäquaten Ersatz dar.

Nicht-cisplatinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Urothelkarzinom

Patientengruppe

Patienten mit zumindest einem der folgenden 5 Parameter **sollten nicht** mit Cisplatin-basierter Chemotherapie behandelt werden:

- WHO oder ECOG Performance Status (PS) von ≥ 2 oder Karnofsky PS $\leq 60-70\%$
- Kreatinin Clearance (gerechnet oder gemessen) ≤ 40 ml/min
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höherer Hörverlust in der Audiometrie
- CTCAE Version 4, Grad 2 oder höher mit peripherer Neuropathie
- NYHA Klasse III Herzinsuffizienz

Ausgewählte Patienten mit gutem EGOC-Performance Status (0-1), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 40-60 ml/min) und ohne weitere Komorbiditäten **können** mit Cisplatin in aufgeteilten Dosen behandelt werden.

Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind und einen guten EGOC-Performance Status (0-1) haben, **können** mit Gemcitabin/Carboplatin behandelt werden.

Die vorliegende Evidenz lässt bezüglich der Frage nach der idealen oder nötigen Anzahl von Therapiezyklen bei Patienten, die für eine cisplatinhaltige Chemotherapie nicht geeignet sind, keine Empfehlung zu.

Einsatz von Immuntherapien für nicht-Cisplatin geeignete Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Patienten, die nicht für eine cisplatinbasierte Chemotherapie geeignet sind, können mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab behandelt werden, wenn sie einen positiven PD-L1 Status aufweisen

Der CPS (combined positive score) im Tumormaterial ist die Anzahl PD-L1 positiver Tumor- und Immunzellen dividiert durch die Gesamtzahl aller vitalen Tumorzellen multipliziert mit 100.
Ein CPS von ≥ 10 ist ein PD-L1 positiver Status.
Bei einer geplanten Therapie mit Pembrolizumab ist ein CPS ≥ 10 notwendig.
Bei der IC (immune cells) Testung wird die PD-L1 Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen im Tumormaterial bestimmt. Ein IC von $\geq 5\%$ ist ein PD-L1 positiver Status. Bei einer geplanten Therapie mit Atezolizumab ist ein IC $\geq 5\%$ notwendig

Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, **sollen** vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden

Bei Einleitung einer Systemtherapie (Immun-, Chemo- oder andere Systemtherapie) **sollte**, unabhängig von der Therapielinie, die erste Tumorkontrolle nach 6 bis 12 Wochen erfolgen. Unter einer laufenden Systemtherapie sollte eine Schnittbildgebung mindestens alle 8-16 Wochen durchgeführt werden

Präferenz für den Einsatz von nicht-cisplatinhaltigen Chemotherapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren

Eine Präferenz für Zytostatika oder Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem PD-L1 positiven Status, die nicht für cisplatinhaltige Kombinations-Chemotherapien in der Erstlinie geeignet sind, lässt sich aufgrund fehlender randomisierter Vergleichsstudien nicht ableiten

Erhaltungstherapie für Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase nach platinbasierter primärer Chemotherapie

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Stabilisierung (CR/PR/SD) ihrer Tumorerkrankung nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, sollen als Erhaltungstherapie eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Avelumab erhalten

Zweitlinientherapie für Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

Bei Progress nach primärer Chemotherapie oder perioperativer Chemotherapie bzw. Immuntherapie eines metastasierten Urothelzellkarzinoms **soll** jeder Patient auf die Fähigkeit zur Zweitlinienbehandlung überprüft werden. Insbesondere soll auf die Möglichkeit einer Studienteilnahme hingewiesen werden.

Zu den Entscheidungskriterien gehören:

- Vortherapie
- Kontraindikationen für Zytostatika- und/oder Immuntherapie
- Klinischer Patientenstatus
- Tumorstatus und
- Patientenpräferenz

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, **sollen** als Zweitlinie eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint Inhibitor Pembrolizumab erhalten

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren, **können** als Zweitlinie eine Behandlung mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Nivolumab erhalten

Patienten, die eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten, **sollen** vor Therapiebeginn eine ausführliche Aufklärung über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen erhalten. Insbesondere soll darauf hingewiesen werden, dass auch mehrere Monate nach Therapieende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten können. Treten immunvermittelte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend abgeklärt und wenn erforderlich therapiert werden

Zweitlinientherapie für Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom der Harnblase

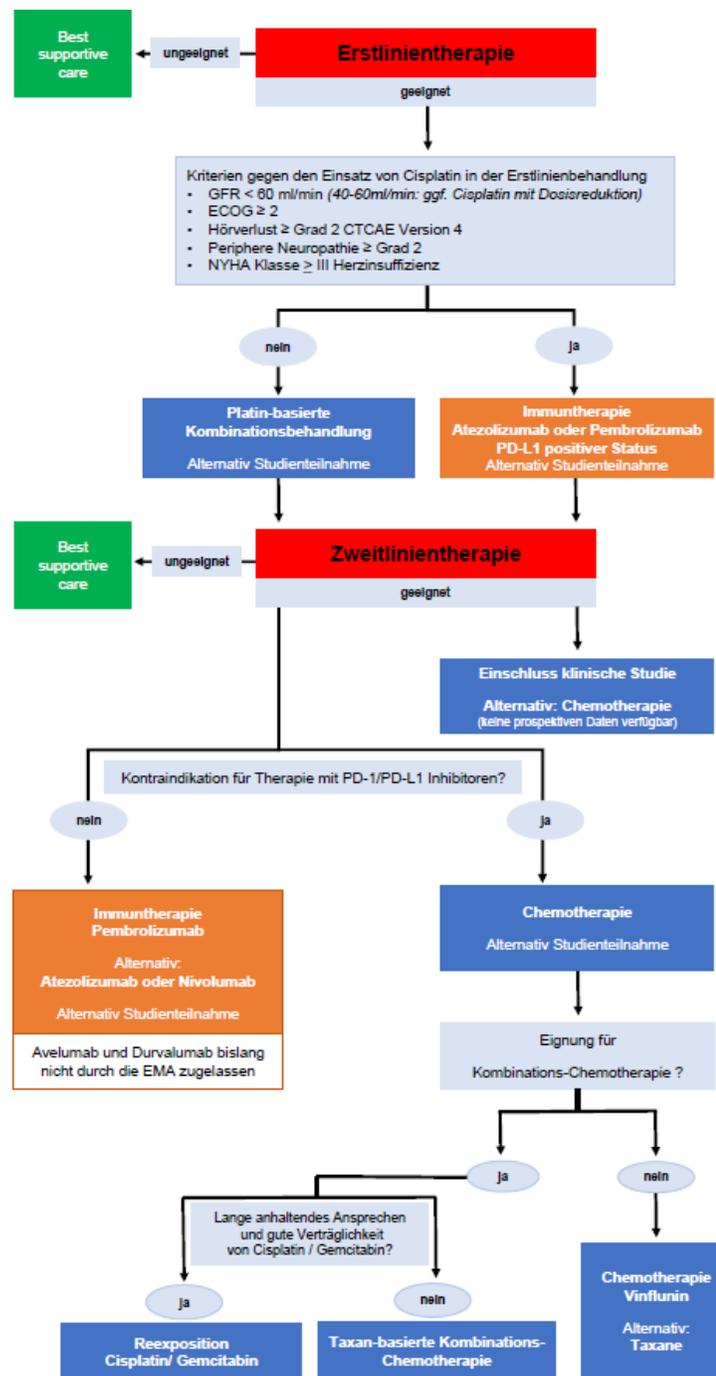
Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, **sollten** als Zweitlinie eine Behandlung mit Vinflunin erhalten

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer platinhaltigen Therapie erfahren und eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, **können** alternativ als Zweitlinie Taxane, ggf. in Kombination mit Gemcitabin erhalten, insbesondere wenn diese nicht in der Primärtherapie enthalten waren.

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die nach platinhaltiger Primärtherapie und guter Verträglichkeit ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Monaten zeigten, jedoch eine Kontraindikation gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren haben, **können** alternativ eine Wiederaufnahme einer platinhaltigen Kombinationstherapie erhalten

Patienten mit einem metastasierten Urothelkarzinom, die eine Progression unter bzw. nach einer Therapie mit den Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab oder Pembrolizumab in der Erstlinie erfahren, **können** eine Kombinations- oder Mono-Chemotherapie als Zweitlinie erhalten

Schematische Darstellung für die Therapieentscheidung in der Erst- und Zweilinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms



Indikation zur Metastasenresektion nach Chemotherapie

Eine Metastasenresektion in kurativer Absicht bei Patienten mit primärem Urothelkarzinom der Harnblase **kann** bei geeigneten Patienten nach multidisziplinärer Abstimmung als Therapieoption durchgeführt werden. In der Regel handelt es sich dabei um Patienten mit einem guten Performancestatus (PS 0-1), die gut auf eine Chemotherapie angesprochen haben, und lediglich Lymphknotenmetastasen oder eine Oligometastasierung anderer Lokalisation aufweisen.

Eine Metastasenresektion bei Patienten, die nicht auf eine Chemotherapie angesprochen haben, ist unter kurativem Aspekt nicht sinnvoll. Bei Patienten mit symptomatischen Metastasen **kann** eine Metastasenresektion in palliativer Absicht diskutiert werden.

7.7.9 *Summary of evidence and recommendations for metastatic disease*

Summary of evidence	LE
Enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab in the first-line setting demonstrated significant survival benefit as compared to chemotherapy.	1
The combination of cisplatin and gemcitabine plus Nivolumab in the first-line setting demonstrated significant survival benefit as compared to chemotherapy alone.	1b
In a first-line setting, PS and the presence or absence of visceral metastases are independent prognostic factors for survival.	1b
In a second-line setting, negative prognostic factors are: liver metastasis, PS \geq 1 and low haemoglobin (< 10 g/dL).	1b
Cisplatin-containing combination chemotherapy can achieve median survival of up to 14 months, with long-term DFS reported in ~15% of patients with nodal disease and good PS.	1b
Single-agent chemotherapy provides low response rates of usually short duration.	2a
Carboplatin combination chemotherapy is less effective than cisplatin-based chemotherapy in terms of complete response and survival.	2a
There is no defined standard therapy for platinum chemotherapy-unfit patients with advanced or metastatic UC.	2b
Post-chemotherapy surgery after partial or complete response may contribute to long-term DFS in highly selected patients.	3
Zoledronic acid and denosumab have been approved for supportive treatment in case of bone metastases of all cancer types including UC, as they reduce and delay skeletal related events.	1b

Summary of evidence and recommendations for metastatic disease

PD-1 inhibitor pembrolizumab has been approved for patients that have progressed during or after previous platinum-based chemotherapy based on the results of a phase III trial.	1b
Enfortumab vedotin after prior platinum chemotherapy and checkpoint inhibitor immunotherapy has demonstrated a significant survival benefit as compared to chemotherapy.	1b
PD-1 inhibitor atezolizumab is approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for cisplatin-based chemotherapy in case of high PD-L1 expression defined as tumour-infiltrating immune cells covering $\geq 5\%$ of the tumour area using the SP142 assay.	1b
PD-1 inhibitor pembrolizumab is approved for patients with advanced or metastatic UC unfit for any platinum-based chemotherapy in case of high PD-L1 expression defined as CPS of ≥ 10 using the Dako 22C33 platform (EMA; FDA approval independent of PD-L1 status).	1b
The combination of chemotherapy plus pembrolizumab or atezolizumab and the combination of durvalumab and tremelimumab have not demonstrated OS survival benefit compared to platinum-based chemotherapy alone.	1b
Switch maintenance with the PD-L1 inhibitor avelumab has demonstrated significant OS benefit in patients achieving at least stable disease on first-line platinum-based chemotherapy.	1b

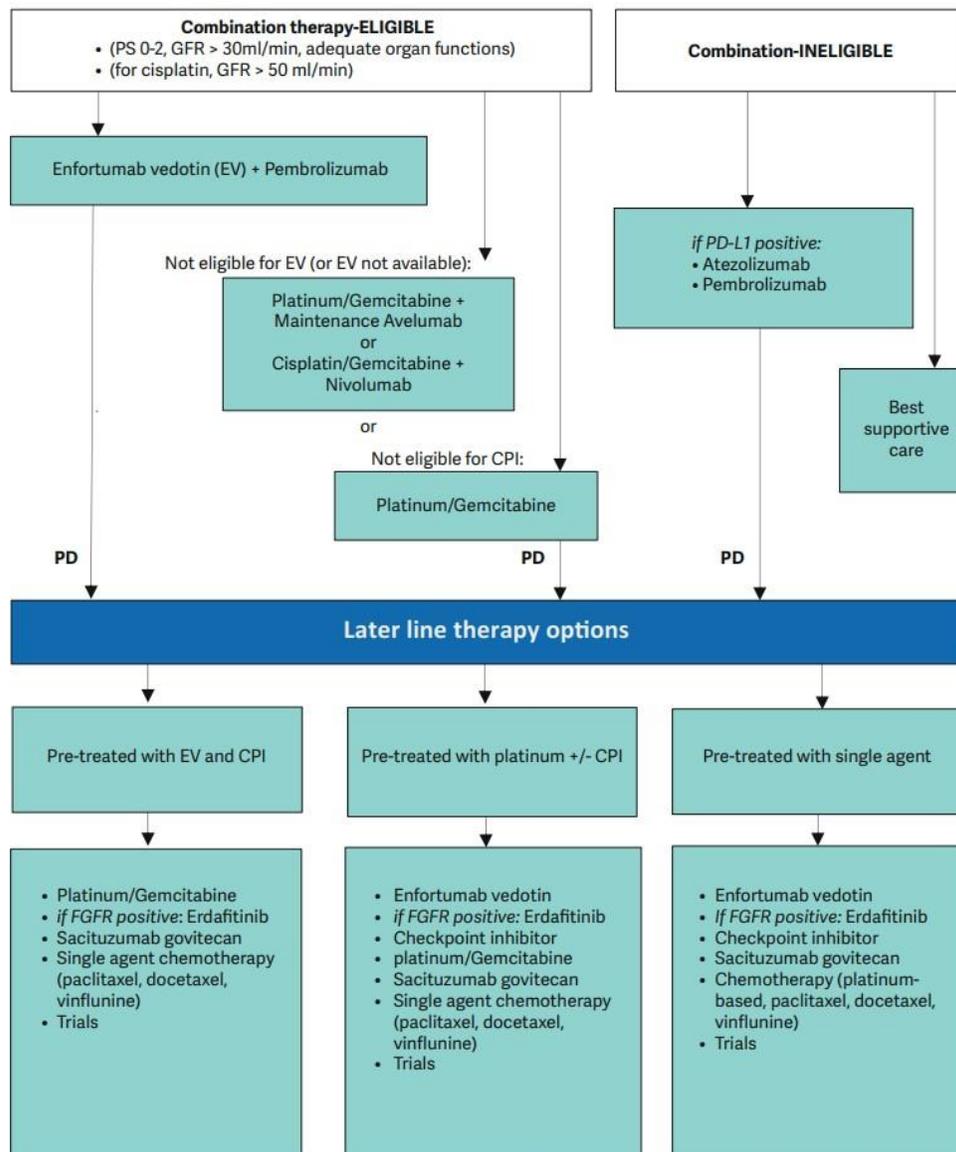
Summary of evidence and recommendations for metastatic disease



Recommendations	Strength rating
First-line treatment if eligible for combination therapy	
Use antibody drug conjugate enfortumab vedotin (EV) in combination with checkpoint inhibitor (CPI) pembrolizumab.	Strong
<i>If contraindications for EV or EV not available:</i> Offer platinum-containing combination chemotherapy (cisplatin or carboplatin plus gemcitabine) followed by maintenance treatment with CPI avelumab in patients with at least stable disease on chemotherapy.	Strong
<i>If contraindications for EV (or EV not available) and cisplatin-eligible:</i> Consider cisplatin/gemcitabine in combination with CPI nivolumab.	Strong
<i>If contraindications for checkpoint inhibitor therapy:</i> Use platinum-containing combination chemotherapy (Cisplatin or carboplatin plus gemcitabine).	Strong
First-line treatment if not eligible for combination therapy	
Consider single agent CPI pembrolizumab or atezolizumab in case of high PD-1 expression. (for definitions see text).	Weak
Second-line treatment	
After prior EV + CPI	
Offer platinum-containing combination chemotherapy (cisplatin or carboplatin plus gemcitabine).	Weak
If actionable FGFR alterations: offer erdafitinib.	Weak
Consider antibody drug conjugate sacituzumab govitecan.	Weak
Consider single agent chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, vinflunine).	Weak
After prior platinum-based chemotherapy +/- CPI	
Offer antibody drug conjugate enfortumab vedotin.	Strong
If actionable FGFR alterations: offer erdafitinib.	Strong
If no prior CPI: offer pembrolizumab.	Strong
Consider antibody drug conjugate sacituzumab govitecan.	Weak
Consider single agent chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, vinflunine).	Weak
Further treatment after EV, CPI, platinum-based therapy	
General statement: Offer treatment in clinical trials. Consider best supportive care (BSC) alone if patient is not a candidate for further cancer-specific systemic therapy.	Strong
If actionable FGFR alterations: offer Erdafitinib.	Weak

BSC = best supportive care; CPI = checkpoint inhibitor; EV = enfortumab vedotin; GC = gemcitabine plus cisplatin; FGFR = fibroblast growth factor receptor

Figure 7.2: Flow chart for the management of metastatic urothelial cancer*



*EV = enfortumab vedotin; FGFR = fibroblast growth factor receptor; GFR = glomerular filtration rate; PS = performance status; CPI=checkpoint inhibitor; PD-L1= programmed deathligand 1; PD= programmed death

Therapie von Knochenmetastasen

Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen oder drohender Instabilität **soll** eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:

- Medikamentöse Schmerztherapie
- Strahlentherapie
- Operative Intervention (i. d. R. in Kombination mit Bestrahlung)
- Bisphosphonat oder Denosumab

Zur Prävention von Kieferosteonekrosen **soll** vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab

- eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie
- eine Unterweisung und Motivation des Patienten zu besonders sorgfältiger Mundhygiene stattfinden.

Die lokale perkutane Bestrahlung **soll** bei Knochenmetastasen in folgenden Situationen eingesetzt werden:

- persistierende lokalisierte Knochenschmerzen
- drohende spinale Kompression (ggf. auch nach operativer Intervention)
- nach operativer Stabilisierung
- erhöhtes Frakturrisiko

Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin

Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung

Nach Zystektomie **soll** den Patienten eine Rehabilitation angeboten werden.

Die Rehabilitation **soll** in einer Klinik mit qualitätsgesicherter Zulassung für uroonkologische Rehabilitation erfolgen.

Die Zielsetzung der Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung besteht in der Behandlung von Funktionsstörungen, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und der Teilhabe führen. Die Teilhabe am sozialen Leben und die Teilhabe am Erwerbsleben sollen ermöglicht werden.

Bei Aufnahme in die Rehabilitation sowie bei Entlassung aus der Rehabilitation **soll** für Patienten nach Zystektomie mit einer intestinalen Harnableitung ein umfassender Status erhoben werden:

- Ausführliche Anamnese
- Blut- und Urin-Untersuchung
- Blutgas-Analyse
- Sonographie (insbesondere der ableitenden Harnwege)
- Evaluation von Verdauungsstörungen
- Mucusbildung
- psychische Belastung
- bei orthotoper Harnableitung Uroflowmetrie mit Restharn-Sonographie, Miktionsprotokoll, 24-Stunden-Vorlagen-Test.

Darüber hinaus sind je nach aufgetretenen Funktionsstörungen spezifische Assessments anzuwenden

Rehabilitation nach Zystektomie und Harnableitung

Patienten mit ausgeprägter Harninkontinenz, erheblicher Leistungsminderung und/oder starker psychischer Belastung **soll** eine verlängerte Rehabilitationsdauer auf 4 Wochen angeboten werden.

Nach radikaler Zystektomie und Anlage einer Neoblase **soll** die postoperative Harninkontinenz mit Hilfe eines multimodalen Therapiekonzepts (physiotherapeutisches Kontinenztraining, Blasentraining und zusätzliche medikamentöse Therapie bei entsprechender Indikation) behandelt werden.

Nach Anlage eines Urostomas oder anderer Harnableitungen **sollen** Schulungen mit dem Ziel der selbständigen Versorgung erfolgen.

Zur Therapie der erektilen Dysfunktion **sollten** unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz Phosphodiesterasehemmer, Vakuumerektionshilfesysteme sowie intrakavernöse Injektionen bzw. intraurethrale Applikationen von Aldoprostadil eingesetzt werden.

Bezüglich Sexualstörungen der Frau nach radikaler Zystektomie **sollten** Beratungen zu Libido-, Erregungs- und Orgasmus-Störungen oder auch zu auftretenden Schmerzen (Vaginismus, Dyspareunie) durch die veränderte Anatomie und verkürzte Scheide sowie bei entsprechender Indikation eine gynäkologische Beratung und Untersuchung angeboten werden.

Bei einem Lymphödem der Beine **soll** die Frequenz und Intensität der komplexen physikalischen Entstauungstherapie vom klinischen Befund und vom Stadium des Lymphödems bestimmt sein und an klinische Veränderungen angepasst werden.

Rehabilitationsmaßnahmen für Blasenkarzinompatienten nach systemischer Therapie

Nach systemischer Tumortherapie **soll** allen rehabilitationsfähigen Patienten mit verifizierbaren posttherapeutischen Funktionsstörungen und positiver Rehabilitationsprognose zur Verbesserung der Lebensqualität eine Rehabilitation (AHB) angeboten werden.

Zu Beginn einer Rehabilitation **soll** mittels validierter Screeningverfahren sichergestellt werden, dass eine vorhandene Fatigue diagnostiziert, eine Therapie angeboten und der Patient über den Verlauf aufgeklärt wird.

Bei systemischem Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren **sollten** immunologische Nebenwirkungen während der Rehabilitation bedacht und mit dem Patienten erörtert bzw. diagnostisch ausgeschlossen werden.

Erfassung der Lebensqualität bei Blasenkarzinompatienten

Ein psychoonkologisches Screening **sollte** frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus des Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.

Bei der Behandlung und Nachsorge von Patienten mit einem Blasenkarzinom **sollen** die Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin angewandt werden.

Psychosoziale Aspekte: Beratung, Begleitung und Behandlung

Patienten und ihre Angehörigen **sollen** im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu Informationen und aufklärenden Gesprächen haben, um informierte Entscheidungen treffen zu können.

Therapie-induzierte sexuelle Funktionsstörungen **sollten** sowohl im kurativen wie auch im palliativen Behandlungskontext diagnostiziert und therapiert werden.

Supportive Therapie

Patienten, die eine medikamentöse Tumorthherapie erhalten, **sollen** supportiv gemäß der Leitlinie Supportivtherapie behandelt werden.

Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes durch Chemotherapie induzierte Polyneuropathie **kann** bereits mit Beginn einer potentiell neurotoxischen Tumorthherapie eine Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining erfolgen. Bezüglich der Effektivität des Funktionstrainings wird auf die S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ verwiesen.

Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) **kann** eine Kältebehandlung erwogen werden.

Zur möglichen Prävention einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) **kann** eine Kompressionsbehandlung mittels chirurgischer Handschuhe erwogen werden.

Zur Verhinderung einer höhergradigen Tumorthherapie induzierten Alopezie **kann** unter Nutzen-Risiko-Abwägung eine Kopfhautkühlung bei Chemotherapie angeboten werden.

Palliativversorgung

Ein Patient mit einem fernmetastasiertem oder nicht-kurabel behandelbarem Harnblasenkarzinom **soll** nach der Diagnose über die Möglichkeiten der Palliativversorgung aufgeklärt werden – unabhängig davon, ob eine aktive palliative Tumorthherapie geplant ist (Stichwort: early integration).

Bei einer nicht heilbaren Krebserkrankung **sollen** die physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bedürfnisse sowie die Belastungen und Informationsbedürfnisse der Patienten und Angehörigen wiederholt und bei einer Änderung der klinischen Situation erfasst werden.

Patienten mit einem metastasierten oder nicht-operablem Harnblasenkarzinom **sollen** niederschwellig Zugang zu palliativmedizinischen Angeboten (z.B. AAPV, SAPV, stationärer Palliativdienst, palliativmedizinische Komplexbehandlung) erhalten.

Entscheidungen über das therapeutische Vorgehen am Lebensende **sollten** frühzeitig im Erkrankungsverlauf - auch antizipierend - gefällt und dokumentiert werden.

Palliativversorgung

Die Behandlungsoptionen eines Nierenversagens beim metastasierten oder nicht- operablen Harnblasenkarzinom **sollte** vor dem Hintergrund der laufenden bzw. geplanten Therapie abgewogen werden. Die Indikation für invasive Verfahren sollte kritisch geprüft werden; bei Patienten unter Best-supportive care sollten supportive v.a. medikamentöse Maßnahmen, der Vorzug gegeben werden.

Ein Patient unter Best-Supportive-Care **sollte** über die Folgen eine Nicht- Behandlung eines postrenalen Nierenversagens (Harnableitung mittels DJ/MJ- Katheterschiene, Perkutane Nephrostomie (PCN), Dauerkatheter (DK)) sorgfältig aufgeklärt werden.

Nicht-Hämoglobin (HB)-relevante Makrohämaturien **sollten** konservativ geführt werden.

Bei rezidivierenden Hämaturien **sollte** der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, Prasugrel), konventionellen (Phenprocoumon) oder neuen orale Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) sowie eine Heparinisierung sorgfältig reevaluiert werden.

Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Nach Diagnose eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms **soll** eine Risikoklassifikation des Tumors (low, intermediate, high risk) entsprechend dem Rezidiv- und Progressions-Risiko nach den EORTC-Kriterien durchgeführt werden.

Aspekt	Rezidiv-Score	Progressions-Score
Anzahl der Tumore		
1	0	0
2-7	3	3
>7	3	6
Tumordurchmesser		
≤ 3cm	0	0
≥ 3cm	3	3
Vorhergehende Rezidivfrequenz		
Primärer Tumor	0	0
≤ 1 Rezidiv/Jahr	2	2
> 1 Rezidiv/Jahr	4	2
pT-Stadium		
Ta	0	0
T1	1	4
Begleitendes pTis		
Nein	0	0
Ja	1	6
Grading (WHO 1973)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Gesamt-Score	0 - 17	0 - 23

Berechnung des Rezidiv- und Progressions-Scores nach Sylvester et al., 2006

Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs des **nicht-muskelinvasiven** Harnblasenkarzinoms entsprechend dem Rezidiv- und dem Progressions Score (nach Sylvester, 2006) und Zuordnung der Risikogruppen

Rezidiv-Score	Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Risikogruppe für ein Rezidiv des NMIBC
	%	(95% CI)	%	(5% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	Intermediate risk
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High-risk

Progressions-Score	Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 1 Jahr		Progressions-Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren		Risikogruppe für eine Progression des NMIBC
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0,2	(0-0,7)	0,8	(0-1,7)	Low risk
2-6	1	(0,4-1,6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	High risk

Übersicht konsensbasierte Definition der Risikogruppen des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Risikogruppe	Tumorstadien
Low-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTa G1 <3cm - Solitär pTa G2 (low grade) <3cm - PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential)
Intermediate-risk NMIBC	<ul style="list-style-type: none"> - Solitär pTaG1 ≥3cm - Multifokal pTaG1 - Solitär pTaG2 (low grade) ≥3cm - Multifokal pTaG2 (low grade) - pTa G2 (high grade) - Jeder pTaG2 (wenn keine genaueres Grading bekannt ist) - Jedes Karzinom aus der Low-risk-Gruppe, das innerhalb von 12 Monaten rezidiert
High-risk NMIBC	<p>Alle Karzinome mit folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle T1 Tumore - Alle G3 (high grade) Tumore - Jedes Cis - Multiple rezidivierende und grosse Tumore (> 3 cm) Ta G1/G2 (wenn die genannten Voraussetzungen gleichzeitig vorliegen) - Aggressive histologische Varianten des Urothelkarzinoms mit lymphoepithelialer, plasmazytoider, plattenepithelialer, mikropapillärer und / oder kleinzelliger Komponente sowie „nested“ Variante

Risikoadaptierte Nachsorge des NMIBC

Nachsorge des **Low-risk** NMIBC

Patienten mit einem low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollten** nach Erstdiagnose und transurethraler Resektion eine Zystoskopie nach 3 und 12 Monaten erhalten. Bei Rezidiv-Freiheit sollte das Zystoskopie-Intervall auf einmal pro Jahr erweitert werden. Wird kein Rezidiv festgestellt, sollte die urologische Nachsorge nach 5 Jahren beendet werden.

Beim Erstbefund eines low-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms **sollte** keine routinemäßige bildgebende Verlaufskontrolle des oberen Harntrakts in der Nachsorge erfolgen.

Nachsorge des **intermediate-risk** NMIBC

Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollen** eine Zystoskopie im 1. Jahr alle drei Monate, im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate und ab dem 4. Jahr einmal jährlich erhalten.

Bei Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **soll** die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.

Nachsorge des **Intermediate-risk** NMIBC

Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollen** eine Zystoskopie im 1. Jahr alle drei Monate, im 2. und 3. Jahr alle 6 Monate und ab dem 4. Jahr einmal jährlich erhalten.

Bei Patienten mit einem intermediate-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **soll** die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.

Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann **sollte** bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie mit multiplanaren Rekonstruktionen durchgeführt werden.

Alternativ zur CT-Urographie **kann** ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.

Nachsorge des **high-risk** NMIBC

Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollen** eine Zystoskopie in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr einmal jährlich erhalten.

Bei Patienten mit einem intermediate risk oder high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **soll** die Zystoskopie in der Nachsorge nicht durch Urinmarker ersetzt werden.

Die Urinzytologie ist eine hochspezifische urinbasierte Diagnosemethode für high- grade nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom in der Nachsorge von Urothelkarzinomen.

Nachsorge des **high-risk** NMIBC

Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollen** eine Zystoskopie in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, im 3. und 4. Jahr alle 6 Monate und ab dem 5. Jahr einmal jährlich erhalten.

Bei Patienten mit einem intermediate risk oder high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **soll** die Zystoskopie in der Nachsorge nicht durch Urinmarker ersetzt werden.

Die Urinzytologie ist eine hochspezifische urinbasierte Diagnosemethode für high- grade nicht-muskelinvasives Blasenkarzinom in der Nachsorge von Urothelkarzinomen.

Eine positive Urinzytologie **sollte** eine weitere Abklärung via Cystoskopie indizieren. Ist die Zystoskopie auffällig, sollte ein PDD-gestütztes Mapping inkl. Abklärung der prostatischen Harnröhre sowie des oberen Harntraktes mittels Schnittbildgebung mit urographischer Phase erfolgen.

Bei Patienten mit einem high-risk nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom **sollte** die Urinzytologie ergänzend zur Zystoskopie in der Nachsorge eingesetzt werden.

Wenn eine bildgebende Abklärung des oberen Harntraktes in der Verlaufskontrolle bei nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom indiziert ist, dann **sollte** bevorzugt eine Dünnschicht-CT-Urographie (mit multiplanaren Rekonstruktionen) durchgeführt werden.

Alternativ zur CT-Urographie **kann** ein MRT mit mehreren Untersuchungszeitpunkten vor und nach Kontrastmittelapplikation durchgeführt werden.

Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Tabelle 59: Überblick der Untersuchungen in der Nachsorge des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms

Risikogruppe / Untersuchung	Zeitpunkt nach TURB/Erstdiagnose								
	3 Monate	6 Monate	9 Monate	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	> 5 Jahre Folgejahre
Low risk									
Zystoskopie	x	-	-	x	x	x	x	x	-
Urinzytologie	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bildgebung		-	-	-	-	-	-	-	-
Intermediate risk									
Zystoskopie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Urinzytologie	x	x	x	x	2x	2x	1x	1x	1x
Bildgebung	-	-	-	-	-	-	-	-	-
High risk									
Zystoskopie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	2x
Urinzytologie	x	x	x	x	4x	2x	2x	1x	1x
Bildgebung	x	-	-	-	x	x	x	x	x

Table 8.2: Proposed follow-up schedule based on patient's risk category

Risk group	Cytology*	Cystoscopy	Imaging	Duration of follow-up
Low	No	At 3 and 12 months Then annually	Not systematic	5 years
Intermediate (not including HG/G3 subgroup)*	No	At 3 months Then every 6 months for 2 years Then annually	Not systematic	10 years
High and Very High	Yes**	Every 3 months for 2 years Then every 6 months up to 5 years Then annually	CT annually up to 5 years Then CT every 2 years up to 10 years	Life long

**Intermediate-risk HG/G3 subgroup should be followed-up as high-risk*

*** At the same intervals as cystoscopy*

Nachsorge des muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms

Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie

Bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung **soll** eine regelmäßige Nachsorge erfolgen, um sowohl Tumorrezidive, wenn behandlungsrelevant, als auch funktionelle Störungen erfassen zu können.

Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von Tumorrezidiven mittels Bildgebung **sollten** bei Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung in Abhängigkeit vom Tumorstadium erfolgen.

Lokal begrenzte Blasentumore (< pT2pN0cM0):

- Erste Nachsorge nach 3-6 Monaten
- 1. bis 2. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle
- 3. bis 5. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle
- Ab 6. Nachsorgejahr: Bei neuer Hydronephrose oder positiver Urinzytologie

Lokal fortgeschrittene Blasentumore (> pT3 und/oder pN1):

- Erste Nachsorge nach 3-6 Monaten
- bis 3. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle
- 4. bis 5. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle
- Ab 6. Nachsorgejahr: Bei neuer Hydronephrose oder positiver Urinzytologie

Nachsorge von Blasenkarzinom-Patienten nach kurativ intendierter Zystektomie

Die Nachsorge-Intervalle zur Detektion von funktionellen Störungen **sollten** bei Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie und Harnableitung langfristig erfolgen.

- 1. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle
- 2. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle
- Ab 6. Nachsorgejahr: 12 Monatsintervalle

In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie **soll** zur Detektion von Tumorrezidiven eine Computertomographie des Abdomens und des Thorax mit Kontrastmittel inkl. urographischer Phase durchgeführt werden.

In der Nachsorge von Blasentumor-Patienten nach radikaler Zystektomie **soll** zur Detektion von Tumorrezidiven im oberen Harntrakt eine zellbasierte Urinuntersuchung (Urinzytologie, FISH) durchgeführt werden.

In der Nachsorge des Harnröhrenstumpfes nach radikaler Zystektomie **sollen** eine Urethroskopie und eine Urin-Spülzytologie durchgeführt werden.

Nachsorge Tumorstadium < pT2 pN0 cM0

Tabelle 60: Tumorstadium ≤ pT2 pN0 cM0

Diagnostik												Zeit nach Zystektomie in Monaten
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blutgasanalyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spülzytologie Urethra *			X		X		X		X		X	
Vitamin B12**							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/ Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X		X		X		X	X***
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Psycho-onkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Legende: CT = Computertomographie; * = defunktionalisierte Urethra; ** = nur bei kontinenter Ableitung												

Nachsorge Tumorstadium > pT3 und / oder pN+

Tabelle 61: Tumorstadium \geq pT3 und / oder pN+

Diagnostik												Zeit nach Zystektomie in Monaten
	3	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	Kontrollen jährlich
Labor & Blutgas-analyse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinkultur	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urinzytologie		X	X	X	X		X		X		X	X
Spühlzytologie Urethra*		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vitamin B12***							X		X		X	X
Sonographie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax/ Abdomen inkl. Urographie	(X)	X	X	X	X	X	X		X		X	X**
Stomakontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Kontinenz und Sexualfunktion	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anamnese Psycho-onkologischer Sozialstatus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Legende: CT = Computertomographie; * = defunktionalisierte Urethra und Tumorerinfiltration Blasenhal/Prostata; ** = nur bei kontinenter Ableitung												

Nachsorge bei Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase nach erfolgreicher Radiotherapie/Radiochemotherapie-basierter multimodaler Therapie

Bei Blasen-Tumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie mit einer bestätigten Komplettremission **sollten** lebenslange Kontrollzystoskopien durchgeführt werden:

- 1. bis 3. Nachsorgejahr: 3-Monatsintervalle
- 4. bis 5. Nachsorgejahr: 6-Monatsintervalle
- Ab 6. Nachsorgejahr: 12-Monatsintervalle

In der Nachsorge von Blasen-Tumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie **sollte** bei suspekten Befunden in der Kontrollzystoskopie Biopsien oder eine erneute transurethrale Resektion durchgeführt werden.

In der Nachsorge von Blasen-Tumor-Patienten nach multimodaler organerhaltender Therapie **sollte** eine Urinzytologie durchgeführt werden.

Nachsorge des metastasierten Harnblasenkarzinoms

Zurzeit gibt es keinen etablierten Tumor- bzw. Biomarker im Rahmen der Nachsorge oder zum Monitoring der palliativen Therapie des metastasierten Blasenkarzinoms.

Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Inhalt Befundbericht

<p>Z: Pat. mit Befundbericht mit Angabe von:</p> <ul style="list-style-type: none">- Lokalisation- Zahl der nachgewiesenen/befallenen Lk- Kapselüberschreitendes Wachstum (j/n)- max. Metastasengröße (mm, eindimensional) <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose Blasenkarzinom pN+</p>	<p>4.16</p> <p>Im Befund sollen die Lokalisation (klinische Angabe), die Zahl der insgesamt histologisch nachgewiesenen Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten, die maximale Metastasengröße und Kapselüberschreitendes Wachstum genannt werden.</p>	<p>EK, A</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Befundbericht mit vollständiger Angabe der Parameter: Lokalisation, Zahl nachgewiesene/befallene Lk, Kapselüberschreitendes u. max. Metastasengröße</p>
---	---	---

Qualitätsindikatoren

QI 2: Aussage zu Detrusor-Muskulatur in Befundbericht

<p>Z: Pat. mit Befundbericht der Pathologie mit der Aussage, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und TUR-B</p>	<p>6.15</p> <p>Ist keine Zystektomie geplant, soll eine Nachresektion bei Patienten mit nicht-muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase mit folgender Konstellation durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei Tumoren, bei denen die primäre TUR inkomplett war• wenn in der initialen TUR kein Muskel im pathohistologischen Präparat nachweisbar war, außer pTa Low Grade• bei T1-Tumoren• bei allen high-grade Tumoren, mit Ausnahme der Patienten mit primärem Carcinoma in situ	<p>EG A, LoE 1-</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Aussage im Befundbericht, ob Detrusor-Muskulatur enthalten ist</p>
--	---	--

Qualitätsindikatoren

QI 3: Beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie

<p>Z: Pat. mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und radikaler Zystektomie</p>	<p>7.22</p> <p>Bei einem invasiven Harnblasenkarzinom soll im Rahmen der radikalen Zystektomie zeitgleich eine beidseitige pelvine Lymphadenektomie erfolgen</p>	<p>EG A, LoE 2-</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig beidseitige pelvine Lymphadenektomie bei radikaler Zystektomie</p>
--	--	---

QI 4: Radikale Zystektomie innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung

<p>Z: Pat. mit radikaler Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Blasenkarzinoms \geq pT2 und radikaler Zystektomie ohne neoadjuvante Chemotherapie</p>	<p>7.39</p> <p>Bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom, die keine neoadjuvante Therapie erhalten, soll eine radikale Zystektomie möglichst innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 2-</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig radikale Zystektomie innerhalb von 3Mo nach Diagnosestellung ohne neoadjuvante Chemotherapie</p>
---	---	---

Qualitätsindikatoren

QI 5: Simultane RCT

Z: Pat. mit simultaner RCT N: Alle Pat. mit Blasenkarzinoms \geq cT2 und kurativ intendierter Radiotherapie	7.45 Im Rahmen eines blasenerhaltenden Vorgehens in kurativer Intention soll eine simultane Radiochemotherapie durchgeführt werden.	EK Qualitätsziel: Möglichst häufig simultane RCT bei kurativ intendierter Radiotherapie
--	--	--

QI 6: Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT

Z: Pat. mit Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT N: Alle Pat. mit Blasenkarzinom und abgeschlossener RT/RCT	7.48 Im Rahmen der Beurteilung des Ansprechens soll eine erneute Zystoskopie mit Probenentnahme aus dem ehemaligen Resektionsgrund erfolgen	EK, A Qualitätsziel: Möglichst häufig Resektionsbiopsie aus der Harnblase nach RT/RCT
---	--	--

Qualitätsindikatoren

QI 7: Präoperative Anzeichnung Stomaposition

<p>Z: Pat. mit präoperativer Anzeichnung Stomaposition</p> <p>N: Alle Pat. mit Blasenkarzinom, bei denen eine OP mit Stomaanlage durchgeführt wurde.</p>	<p>8.4</p> <p>Eine mögliche Stomaposition soll präoperativ angezeichnet werden. Die Urostomie sollte prominent angelegt werden, wenn dies technisch möglich ist.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig präoperative Anzeichnung der Stomaposition</p>
--	---	--

QI 8: Prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung

<p>Z: Pat. mit prätherapeutischer multidisziplinärer Vorstellung</p> <p>N: Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Harnblasen-Ca \geq cT2</p>	<p>9.2</p> <p>Bei Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (\geqT2) soll das Therapiekonzept multidisziplinär vor Therapiebeginn festgelegt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig prätherapeutische multidisziplinäre Vorstellung</p>
---	---	---

Beteiligte Fachdisziplinen: Urologe, internist. Onkologe, Strahlentherapeut

Qualitätsindikatoren

QI 9: Postoperative multidisziplinäre Vorstellung

<p>Z: Pat. mit Vorstellung mit postoperativen multidisziplinärer Vorstellung</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom \geq pT3 u/o pN+</p>	<p>9.5</p> <p>Bei Patienten mit organüberschreitendem, muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (\geqpT3) und/oder pN+ soll eine multidisziplinäre Abstimmung zur weiteren Therapieplanung erfolgen.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig postoperative multidisziplinäre Vorstellung</p>
<p>Beteiligte Fachdisziplinen: Urologe, internist. Onkologe, Strahlentherapeut</p>		

QI 10: Beratung durch Sozialdienst

<p>Z: Pat. mit Beratung durch Sozialdienst</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasenkarzinom und Zystektomie</p>	<p>10.1</p> <p>Nach Zystektomie und Harnableitung soll den Patienten eine Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden. Die Rehabilitation sollte stationär und fachurologisch, bei entsprechender Komorbidität der Patienten multidisziplinär und mit Hilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Beratung durch den Sozialdienst nach Zystektomie</p>
---	---	--

Qualitätsindikatoren

QI 11: Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma

<p>Z: Pat. mit Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde</p> <p>N: Alle Pat. mit Harnblasen-Ca und Urostoma</p>	<p>10.7</p> <p>Nach Anlage eines Urostomas soll eine Schulung zur selbständigen Versorgung des Stomas erfolgen.</p> <p>Auch nach Anlage anderer Harnableitungen ist das Ziel die selbständige Versorgung durch den Patienten. Dazu sollen Schulungen durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Beratung durch Stomatherapeut/in o. PflegeexpertIn Stoma, Kontinenz und Wunde bei Urostoma</p>
---	--	---

QI 12: Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien

<p>Z: Pat. mit Angabe Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien</p> <p>N: Alle Pat. mit NMIBC und TUR</p>	<p>11.1</p> <p>Nach Diagnose eines nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms soll eine Risikoklassifikation des Tumors (low, intermediate, high- risk) entsprechend dem Rezidiv- und Progressions-Risikos nach den EORTC-Kriterien durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Angabe der Risikoklassifikation nach EORTC-Kriterien</p>
---	--	---

Gültigkeit	Datum der Aktualisierung	Version	Änderung	Verantwortliche
März 2017 – März 2019	15.08.2017	1.1	Anpassung des Pathways	Prof. Dr. Schultze-Seemann
Juni 2019 – März 2021	26.08.2019	1.2	Anpassung des Pathways	Prof. Dr. Schultze-Seemann
September 2021 – September 2022	05.10.2021	2	Inhaltliche Aktualisierung des Pathways	Prof. Dr. Schultze-Seemann
November 2022 – November 2023	15.11.2022	2	Verlängerung der Gültigkeit	Prof. Dr. Schultze-Seemann
August 2024- August 2025	26.08.2024	3.0	Anpassung des Pathways	Prof. Dr. C. Jilg